

Anness IV
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Rubraca (rucaparib) ilu awtorizzat mill-2018 u huwa indikat:

- bħala monoterapija għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-ovarji epiteljali, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju ta' grad għoli, b'mutazzjoni fil-gene tal-kanċer tas-sider (BRCA) (ġerminali u/jew somatika), sensitiv għall-platinu, rikadut jew progressiv, li ġew ikkurati b'żewġ linji preċedenti jew aktar ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu, u li ma jistgħux jittolleraw aktar kimoterapija bbażata fuq il-platinu (indikazzjoni ta' "kura tat-tielet linja jew aktar" jew "kura");
- bħala monoterapija għall-kura ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-ovarji epiteljali, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju ta' grad għoli, sensitiv għall-platinu, rikadut, li jinsabu f'remissjoni (shiġha jew parzjali) għal kimoterapija ibbażata fuq il-platinu (indikazzjoni tal-"kura").

Rubraca l-ewwel ingħata awtorizzazzjoni kkundizzjonata għat-tqegħid fis-suq (CMA, conditional marketing authorisation) fl-indikazzjoni ta' "kura" abbażi ta' *data* dwar ir-rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate) minn popolazzjoni miġbura minn żewġ studji ta' fażi 2 b'fergħa waħda, jiġifieri l-istudju CO-338-010 u l-istudju CO-338-017. Din is-CMA kienet soġġetta għall-konferma tal-effikaċja u s-sigurtà ta' rucaparib fl-istudju CO-338-043 (ARIEL4): studju ta' fażi 3, multiċentriku, bi prova miftuħa, randomizzat (2:1) ta' rucaparib 600 mg BID imqabbel mal-kimoterapija f'pazjenti b'kanċer rikadut tal-ovarji epiteljali ta' grad għoli, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju b'mutazzjoni tal-BRCA, li kienu rċevew żewġ linji jew aktar ta' kimoterapija. Dan l-istudju huwa elenkat bħala obbligu speċifiku fl-Anness II tal-informazzjoni dwar il-prodott ta' Rubraca.

Fis-27 ta' Awwissu 2021 giet ipprezentata applikazzjoni għal varjazzjoni tat-tip II (EMA/H/C/004272/II/0029) lil EMA biex jiġu evalwati r-risultati mill-istudju CO-338-043 (ARIEL4). Matul il-valutazzjoni ta' din il-proċedura, għalkemm giet osservata differenza fis-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression free survival) kif ivvalutata mill-investigatur (invPFS) favur rucaparib fl-analiżi finali, analiżi *interim* tas-sopravivenza globali (OS, overall survival) imwettqa b'maturità tad-*data* ta' 51 % uriet madankollu detriment fl-OS f'pazjenti kkurati b'rucaparib meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew il-kimoterapija.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, fit-22 ta' April 2022, il-Kummissjoni Ewropea (KE) tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, u talbet lis-CHMP jivvaluta l-impatt tat-tħassib ta' hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju fl-indikazzjoni "tal-kura tat-tielet linja jew aktar" approvata u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu jew jiġu emendati. Barra minn hekk, il-KE talbet lil EMA biex tagħti l-opinjoni tagħha, dwar jekk kienx hemm bżonn ta' miżuri temporanji sabiex tiġi protetta s-saħħa pubblika. Ta' min jinnota li l-indikazzjoni tal-"manteniment" mhijiex inkluża f'dan ir-rieżami peress li l-approvazzjoni tagħha kienet ibbażata fuq *data* minn studju ta' fażi 3 li kien randomizzat, double-blind, u kkontrollat bi placebo (ARIEL3). Matul il-valutazzjoni inizjali tal-indikazzjoni tal-"manteniment" kienet disponibbli *data interim* ristretta dwar l-OS, iżda effett detrimentali fuq l-OS kien ikkunsidrat improbabli. Reċentement saret disponibbli *data* dwar l-OS aktar matura fl-ambjent ta' manteniment, li ma tqajjimx tħassib dwar effett detrimentali potenzjali fuq l-OS.

Fil-laqgħa plenarja tas-CHMP ta' April 2022, abbażi tad-*data* disponibbli, il-Kumitat qabel bħala miżura temporanja li ma għandha tinbeda l-ebda kura ġdida b'Rubraca f'pazjenti adulti b'mutazzjoni tal-BRCA sensitiva għall-platinu, rikaduta jew progressiva (fil-linja ġerminali u/jew somatika), kanċer tal-ovarji epiteljali, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju ta' grad għoli, li

ġew ikkurati b'żewġ linji preċedenti jew aktar ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu, u li ma jistgħux jittolleraw aktar kimoterapija bbażata fuq il-platinu. Is-CHMP qabel ukoll dwar komunikazzjoni diretta lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa (DHPC) biex jikkomunika din ir-restrizzjoni temporanja lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni.

Fil-qafas tal-proċedura ta' referenza, is-CHMP ikkunsidra d-*data* disponibbli kollha pprezentata mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq inkluża *data* ġdida bl-użu ta' analiżi finali tad-*data* tal-OS b'data limitu tal-10 ta' April 2022 b'maturità ta' 70 %, it-tieni avveniment ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS2) flimkien ma' *data* ta' sigurtà.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

Effetti favorevoli

Fil-istudju ARIEL4, ġiet irrapportata żieda statistikament sinifikanti fl-invPFS, il-punt aħħari primarju, fil-grupp ta' kura b'rucaparib meta mqabbel mal-kimoterapija b'invPFS medjan irrapportat ta' 7.4 xhur għall-grupp ta' rucaparib meta mqabbel ma' 5.7 xhur għall-grupp tal-kimoterapija (hazard ration (HR) 0.665 [95% CI, 0.516-0.858]; p=0.0017). Ir-riżultati għall-punti aħħarin sekondarji bħar-rata ta' rispons globali (ORR) u d-durata tar-rispons (DOR) kienu wkoll numerikament oġhla għal rucaparib iżda ma kinux statistikament sinifikanti.

Effetti mhux favorevoli

Fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata (ITT), OS medjana kienet ta' 19.4-il xahar fil-grupp ta' rucaparib meta mqabbla ma' 25.4 xahar fil-grupp tal-kimoterapija, li rriżultat f'HR ta' 1.31 [95% CI: 1.00, 1.73] (p=0.0507).

L-effett detrimental osservat fuq l-OS huwa xprunat minn riżultati fis-sottogrupp rezistenti għall-platinu li fih ġew osservati l-aġħar riżultati (HR 1.51; [95 % CI: 1.05, 2.17]; p=0.0251) li jirrapprezentaw 51% tal-popolazzjoni tal-pazjenti. L-HR għall-OS fis-sottogruppi l-oħrajn ta' sensitività sħiħa għall-platinu u ta' sensitività parzjali għall-platinu kienu 1.24 [95 % CI: 0.62, 2.50] (p=0.5405) u 0.97 [95% CI: 0.58, 1.62] (p=0.9129), rispettivament, li mhumiex ikkunsidrati ta' serħan il-moħħ.

Għal sopravivenza mingħajr progressjoni fuq linja ta' kura sussegwenti (PFS2) fil-popolazzjonijiet kollha, ma ġiet osservata l-ebda differenza bejn il-fergħat ta' rucaparib u ta' kimoterapija.

F'termini ta' sigurtà, kura b'rucaparib kien assoċjat ma' każijiet avversi aktar severi (SAEs) meta mqabbla ma' kimoterapija, bħal avvenimenti avversi (AEs) ta' Grad 3 jew oġhla, AEs serji, AEs li wasslu għal mewt, u AEs li wasslu għal interruzzjonijiet tal-medicina fl-istudju jew tnaqqis fid-doża tal-medicina fl-istudju meta mqabbel mal-fergħa ta' kontroll tal-kimoterapija.

L-aktar AEs komuni fil-grupp ta' rucaparib kienu anemija/tnaqqis fl-emoglobina kkombinati, dardir, astenija/għeja/letargija kkombinati, żieda kkombinata fl-alanina aminotransferazi (ALT)/aspartate aminotransferazi (AST), u rimettar. L-avvenimenti avversi li jirriżultaw mill-kura (TEAEs), l-aktar komuni, ta' Grad 3 jew oġhla fil-grupp ta' rucaparib kienu anemija/tnaqqis fl-emoglobina kkombinati u newtopenja/tnaqqis fl-għadd assolut ta' newtrofilu kkombinati. SAEs fil-grupp ta' rucaparib kienu fil-biċċa l-kbira kkawżati minn majelosoppressjoni minn anemija/tnaqqis fl-emoglobina. L-ostruzzjoni intestinali u l-mewt ġew osservati bi frekwenza oġhla fil-grupp ta' rucaparib meta mqabbla mal-grupp ta' kimoterapija u ħafna drabi kienu jwasslu għat-twaqqif tal-medicina fl-istudju għall-kura b'rucaparib. Kien hemm ukoll ħafna tħassib relatat mal-waqt tal-imwiet minħabba l-progressjoni, AEs jew kawżi oħra, li ma setgħux jittaffew mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq matul il-proċedura.

Valutazzjoni benefiċċji/riskji u diskussjoni

Ir-riżultati mill-istudju ARIEL4 kienu mistennija li jikkonfermaw l-effikaċja (u s-sigurtà) ta' rucaparib evidenzjati f'analizi miġbura minn żewġ provi b'fergħa waħda (Studju CO 338 010 u Studju CO 338 017) li appoġġjaw l-awtorizzazzjoni kondizzjonali inizjali ta' Rubraca (rucaparib) fl-indikazzjoni tal-"kura".

Minkejja gwadann statistikament sinifikanti f'termini ta' invPFS irrappurtat fl-istudju, ġie osservat effett detrimentali ta' rucaparib fuq l-OS meta mqabbel mal-kontroll tal-kimoterapija fl-analizi tad-*data interim* u finali tal-istudju.

Is-sottogrupp ta' pazjenti sensitivi għall-platinu tal-istudju, b'mod partikolari dawk parzjalment sensitivi, irrappreżentaw l-biċċa l-kbira tal-popolazzjoni rilevanti biex jiġi kkonfermat il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' rucaparib fl-indikazzjoni approvata ta' "kura". Madankollu, u minkejja r-restrizzjonijiet biex jiġu estratti mill-istudju konklużjonijiet definittivi mid-*data* tas-sottogruppi fil-popolazzjonijiet sensitivi għall-platinu, ir-riżultati dwar l-OS ma ġewx ikkunsidrati bħala ta' serhan il-moħħ kif spjegat hawn fuq.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq sostna li s-sejbiet kienu r-riżultat tal-qlib tal-pazjenti mill-fergħa ta' kontroll għal rucaparib wara l-progressjoni tal-marda, li kien permess għall-pazjenti kollha irrISPETTIVAMENT mill-istatus tagħhom ta' sensitività għall-platinu. F'dan il-kuntest, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq ipprova riżultati minn bosta analizijiet tas-sensittività. Madankollu, minkejja li ġew osservati riżultati ta' OS mhux negattivi f'xi wħud minn dawn l-analizijiet, għad hemm tħassib f'termini tal-metodi użati fl-analizijiet imsemmija, li kienu jiddependu minn suppożizzjonijiet qawwija u li ma ppermettewx li jiġi eskluż effett detrimentali fuq l-OS.

Barra minn hekk, evidenza konvinċenti li ssostni li l-effett detrimentali fuq l-OS jista' jiġi kkunsidrat speċifikament relatat ma' mard reżistenti għall-platinu mhijiex disponibbli. Għalhekk, mhuwiex possibbli li jiġi eskluż effett detrimentali f'sottogruppi oħra inklużi pazjenti sensitivi għall-platinu.

Id-detriment fl-OS ukoll ma setax jiġi spjegat bis-sħiħ peress li l-kurvi tal-PFS2 jikkoincidu u l-waqt tal-mewt, jew minħabba marda sottostanti, avvenimenti avversi, jew kawzi oħra mhuwiex magħruf.

Barra minn hekk, is-sottogrupp ta' pazjenti ta' studju b'marda sensitiva għall-platinu inkluż fl-istudju ma kienx identiku għall-indikazzjoni ta' "kura" approvata (pazjenti sensitivi għall-platinu li ma jistgħux jittolleraw aktar terapija bbażata fuq il-platinu) peress li parti mill-pazjenti fl-istudju rċevew terapija bil-platinu jew bħala kontroll jew terapija sussegwenti. Dan fixkel l-interpretazzjoni tar-riżultati OS tal-istudju minn terapija sussegwenti bil-platinu fis-sottogruppi kollha li huma sensitivi għall-platinu. Huwa importanti li *data* addizzjonali pprovduta matul il-proċedura ma taffietx it-tħassib li d-detriment fl-OS jista' jkun applikabbli wkoll għall-indikazzjoni tal-"kura" kif approvat għal Rubraca.

Fir-rigward tal-aspetti tas-sigurtà, għad hemm incertezzi b'rabta mal-waqt tal-mewt minħabba progressjoni, AEs jew kawzi oħra. Għalhekk mhuwiex ċar sa fejn l-AEs jew l-aspetti relatati (eż. twaqqif, interruzzjonijiet tal-kura) ikkontribwew għad-detriment osservat fl-OS.

Kollox ma' kollox, għadu mhux ċar jekk id-detriment fl-OS huwiex ikkawżat minn kwistjoni ta' sigurtà, nuqqas ta' effikaċja jew kombinazzjoni tat-tnejn. Għalhekk, għad hemm tħassib kbir dwar l-effett detrimentali potenzjali tar-ucaparib fuq l-OS meta mqabbel mal-kimoterapija fil-popolazzjoni speċifika tal-pazjenti koperta mill-indikazzjoni ta' "kura". Għalhekk, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Rubraca f'dik l-indikazzjoni ma jistax jibqa' jiġi kkunsidrat favorevoli.

B'riżultat ta' dan, is-CHMP huwa tal-fehma li l-indikazzjoni ta' Rubraca għandha tiġi ristretta għall-kura ta' manteniment b'ħala monoterapija għal pazjenti adulti b'kanċer tal-ovarji epiteljali, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju ta' grad għoli, sensitiv għall-platinu, rikadut, li jinsabu f'remissjoni (sħiħa jew parzjali) għal kimoterapija ibbażata fuq il-platinu u li l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi emendata kif xieraq.

Opinjoni tas-CHMP

Billi,

- is-CHMP ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal Rubraca (rucaparib).
- Is-CHMP irrieżamina d-*data* kollha li saret disponibbli mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq lill-Kumitat mill-istudju CO-338-043 (ARIEL4; it-tqabbil ta' rucaparib ma' kimoterapija għall-kura ta' kanċer tal-ovarji rikadut) li jinkludu r-riżultati mill-analiżi finali ta' sopravivenza globali (OS).
- Is-CHMP ikkunsidra li huwa possibbli li d-detriment fl-OS fil-grupp ta' rucaparib meta mqabbel mal-grupp li qed jirċievi l-kimoterapija osservat fl-istudju ARIEL4 huwa rilevanti għall-kura ta' monoterapija ta' pazjenti adulti b'mutazzjoni tal-BRCA sensitiva għall-platinu, rikaduta jew progressiva (fil-linja ġerminali u/jew somatika), kanċer tal-ovarji epiteljali, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju ta' grad għoli, li ġew ikkurati b'żewġ linji preċedenti jew aktar ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu, u li ma jistgħux jittolleraw aktar kimoterapija bbażata fuq il-platinu.(indikazzjoni "kura").
- Għadu mhux ċar jekk id-detriment fl-OS huwiex ikkawżat minn nuqqas ta' effikaċja, kwistjoni ta' sigurtà jew kombinament tat-tnejn.
- Peress li l-indikazzjoni tal-kura kienet soġġetta għall-konferma tal-effikaċja u s-sigurtà ta' rucaparib fl-istudju CO-338-043 (ARIEL4) u l-ebda *data* disponibbli oħra ma setgħet ittaffi dan it-tħassib, is-CHMP ikkonkluda li l-benefiċċju ta' Rubraca (rucaparib) f'din l-indikazzjoni mhuwiex akbar mir-riskji tiegħu.
- Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Rubraca (rucaparib) fl-indikazzjoni tal-kura huwa negattiv. Għalhekk, dan il-prodott għandu jintuża biss b'ħala monoterapija għall-kura ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-ovarji epiteljali, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju ta' grad għoli, sensitiv għall-platinu, rikadut, li jinsabu f'remissjoni (sħiħa jew parzjali) għal kimoterapija ibbażata fuq il-platinu.

Konsegwentement, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Rubraca (rucaparib), soġġetta għal bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott.